

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12160

(43) 公開日 平成11年(1999) 1 月19日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 9/107		A 6 1 K 9/107	E
31/70	A D U	31/70	A D U
45/00		45/00	
49/04		49/04	K
// C 0 7 H 15/252		C 0 7 H 15/252	
審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 10 頁)			

(21) 出願番号 特願平9-162990

(22) 出願日 平成9年(1997) 6 月19日

(71) 出願人 596048776

日本シエーリング株式会社

大阪府大阪市淀川区西宮原 2 丁目 6 番64号

(72) 発明者 加藤 仁

新潟県新潟市石山二丁目 7 番56号

(74) 代理人 弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 水溶性抗腫瘍薬含有エマルジョン型製剤およびキット

(57) 【要約】

【解決手段】 0. 1 m g / m l 以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤および油性造影剤を含有するエマルジョン型製剤およびキット。

【効果】 本発明のエマルジョン型製剤は優れた抗腫瘍作用を有し、腫瘍治療、特に肝細胞癌の治療における肝動注化学塞栓療法に使用することができる。当該製剤はエマルジョン型であるため腫瘍組織内に均等に分散し、かつ長時間腫瘍局所に滞留して持続的で高い治療効果を与えることができる。しかも粒子径がコントロールしやすく安定性が高い。また本発明の製剤は簡便な操作で調製することができ、肝動注化学塞栓療法で用いる抗腫瘍剤として有利に使用することができる。また界面活性剤、乳化剤等を含まないため生体への安全性が高い。さらに、腫瘍部位に集積した本発明の製剤を造影することにより腫瘍の診断および腫瘍治療状況の確認を行うことができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 0.1mg/ml以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤を含有するエマルジョン型製剤。

【請求項2】 水溶性抗腫瘍薬が塩酸ピラルピシンである請求項1記載のエマルジョン型製剤。

【請求項3】 非イオン性造影剤がイオパミドールである請求項1又は2記載のエマルジョン型製剤。

【請求項4】 油性造影剤がヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルである請求項1～3のいずれかに記載のエマルジョン型製剤。

【請求項5】 0.1mg/ml以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤を有するエマルジョン型製剤調製用キット。

【請求項6】 0.1mg/ml以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬と非イオン性造影剤を含有する配合物、および油性造影剤を有する第2構成物を有するエマルジョン型製剤調製用キット。

【請求項7】 水溶性抗腫瘍薬が塩酸ピラルピシンである請求項5または6記載のキット。

【請求項8】 非イオン性造影剤がイオパミドールである請求項5～7のいずれかに記載のキット。

【請求項9】 油性造影剤がヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルである請求項5～8のいずれかに記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤を含有するエマルジョン型製剤および該製剤調製用キットに関する。

【0002】

【従来の技術】肝細胞癌に対する治療法として、近年、癌組織の主要な栄養血管である肝動脈を塞栓させるTAE療法(transcatheter arterial embolization: 経カテーテル動脈塞栓術)が普及している。さらに、血管カテーテルを用いて抗腫瘍剤を癌組織に投与した後に肝動脈の塞栓を行う肝動注化学塞栓療法も頻繁に行われ、高い治療効果が得られている。本発明者はすでに、上記の肝動注化学塞栓療法においてシスプラチン、塩酸エピルピシン、リビオドール、イオパミドールおよびホスファチジルコリンを含有するマルチコンプレックスを調製し、臨床応用している(Drug Delivery System Vol.11 No.5 September 1996, p355-360; Drug Delivery System Vol.8 No.6 November 1993, p433-439; Drug Delivery System Vol.7 No.6 November 1992, p423-429)。このマルチコンプレックス製剤については、Drug Delivery System Vol.8 No.6 November 1993, p433-439、およびDrug Delivery System Vol.7 No.6 November 1992, p423-429においてエマルジョンとして記載されているが、実際には懸濁剤とエマルジョンが混在しているマル

チコンプレックスであることがわかっている。抗腫瘍薬単独での大量動注one shot療法では標的腫瘍組織における薬剤濃度が一時的に上昇しても、薬剤が短時間で排出されてしまう。一方、上記のマルチコンプレックスを用いた場合には、リビオドールに肝腫瘍に対する選択的腫瘍集積性があるため速やかに腫瘍組織内に取り込まれ、またある程度は腫瘍局所に滞留するため、肝細胞癌の治療に相応の効果をあげているが、なお十分とはいえない。また、従来使用されている上記のマルチコンプレックスは調製の方法が複雑であり、均質に調製するためには熟練を要する。また、懸濁剤とエマルジョンが混在しているためエマルジョン単独の製剤に比べると粒子径のコントロールが困難であり、安定性に劣る。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は、調製が容易で、上記肝動注化学塞栓療法等にも簡便に使用することができ、安定でかつ優れた徐放性、滞留性を有するエマルジョン型の製剤を開発することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記の課題を解決するため鋭意研究を重ね、水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤をエマルジョン化して調製したエマルジョン型製剤が、極めて高い徐放性および滞留性を発揮することを見出した。また当該製剤は調製が簡便であるため、肝動注化学塞栓療法等において用時に調製する場合でも、容易に均質に調製することができる。またエマルジョン型であるため、粒子径がコントロールしやすく安定であり、当該製剤は腫瘍組織内に均等に分散し、長時間腫瘍組織内に留まることができる。しかも、上記エマルジョン型製剤は、選択的腫瘍集積性を有し、且つ非イオン性造影剤および油性造影剤を含有するので、腫瘍患部に集積した当該エマルジョン型製剤を造影することによって腫瘍の診断が可能であり、また造影によって腫瘍治癒の状況を確認することが可能である。

【0005】すなわち本発明は、(1)0.1mg/ml以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤を含有するエマルジョン型製剤、(2)水溶性抗腫瘍薬が塩酸ピラルピシンである上記(1)に記載のエマルジョン型製剤、(3)非イオン性造影剤がイオパミドールである上記(1)又は(2)に記載のエマルジョン型製剤、(4)油性造影剤がヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルである上記(1)～(3)のいずれかに記載のエマルジョン型製剤、(5)0.1mg/ml以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤を有するエマルジョン型製剤調製用キット、(6)0.1mg/ml以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬と非イオン性造影剤を含有する配合物、および油性造影剤を有する第2構成物を

有するエマルジョン型製剤調製用キット、(7)水溶性抗腫瘍薬が塩酸ピラルビシンである上記(5)または(6)に記載のキット、(8)非イオン性造影剤がイオパミドールである上記(5)～(7)のいずれかに記載のキット、(9)油性造影剤がヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルである上記(5)～(8)のいずれかに記載のキット、に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明のエマルジョン型製剤は、 0.1 mg/ml 以上で水に溶解する水溶性抗腫瘍薬、非イオン性造影剤、および油性造影剤を含有する。当該エマルジョン型製剤は、各成分をあらかじめ混合し調製しておいてもよい。また、各成分を別個に、または上記成分の任意の2成分と他成分とを別個に、または隔絶してキットの形態で保存し用時に調製してもよい。例えば、当該水溶性抗腫瘍薬(第1キット要素)、非イオン性造影剤(第2キット要素)、および油性造影剤(第3キット要素)を別個にキット要素として保存しておき、用時これらをエマルジョンに調製する態様、少なくとも水溶性抗腫瘍薬を非イオン性造影剤に溶解させた配合物(第1+2キット要素)、油性造影剤(第3キット要素)を別個にまたは隔絶して保存する態様が挙げられる。その際、好適には第1～3キット要素の各々の要素を注射筒に各々充填して三方活栓で接合し、当該製剤キットとするか、あるいは、第1+2キット要素と第3キット要素とを注射筒に各々充填して実開平5-7328号公報に記載の薬液混合用連結管を用いてこれらの注射筒を連結し、当該製剤キットとする。

【0007】本発明で用いられる水溶性抗腫瘍薬は 0.1 mg/ml 以上で水に溶解する程度の水溶性を有していれば特に限定されないが、好ましくは 1 mg/ml 以上で水に溶解する抗腫瘍薬、より好ましくは 10 mg/ml 以上で水に溶解する抗腫瘍薬が用いられる。前記水溶性抗腫瘍薬としては、例えば塩酸ピラルビシン、シスプラチン、塩酸エピルビシン、塩酸ドキソルビシン等が挙げられるが、好適には塩酸ピラルビシンを用いる。本発明のエマルジョン型製剤における該抗腫瘍薬の含有濃度は、 1 mg/ml ～ 20 mg/ml 、好ましくは 5 mg/ml ～ 10 mg/ml である。本発明のキットより用時調製されたエマルジョン型製剤における該抗腫瘍薬の含有濃度は 1 mg/ml ～ 20 mg/ml 、好ましくは 5 mg/ml ～ 10 mg/ml である。

【0008】本発明に用いられる非イオン性造影剤は特に限定されないが、上記抗腫瘍薬および後述する油性造影剤と混合してエマルジョンとした際に安定性が高いことが好ましい。このような条件を満たす非イオン性造影剤としては、イオパミドール、イオプロミド、イオヘキソール、イオベルソール、イオメプロール、イオトロラン等が挙げられるが、好ましくはイオパミドールを用いる。

【0009】本発明に用いられる油性造影剤としては、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル等が挙げられるが、好ましくはヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを用いる。ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとしては例えばリピオドールが挙げられる。特に、肝細胞癌等の肝腫瘍に対して当該製剤を用いる場合には、肝腫瘍集積性の高いヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを油性造影剤として使用することが好ましい。

【0010】本発明の製剤における非イオン性造影剤と油性造影剤の混合比(容量比)は、非イオン性造影剤：油性造影剤= $0.1\sim 10:1$ 、好ましくは $0.5\sim 4:1$ である。本発明のキットより用時調製された製剤における、非イオン性造影剤と油性造影剤の混合比(容量比)は、非イオン性造影剤：油性造影剤= $0.1\sim 10:1$ 、好ましくは $0.5\sim 4:1$ である。

【0011】本発明のエマルジョン型製剤およびキットでは、非イオン性造影剤が水溶性抗腫瘍薬を溶解し、また乳化作用、界面活性作用を有するため、乳化剤あるいは界面活性剤を配合する必要はない。このため本発明の製剤は生体への安全性が高い。

【0012】本発明のエマルジョン型製剤は、公知の手法を用いて以下のようにして調製することができる。水溶性抗腫瘍薬を非イオン性造影剤に溶解させ、次いで油性造影剤と混合しエマルジョン化する。エマルジョン化の際には、例えば高圧ホモジナイズ法、振盪乳化法等の方法を用いて、均一に微粒子化することができる。

【0013】上記各成分を別個に保存するキットにおいては、上記と同様にして用時に本発明のエマルジョン型製剤を調製することができる。また、例えば第1キット要素、第2キット要素、第3キット要素を注射筒に各々充填し、三方活栓で接合して当該製剤キットとした場合には、用時にこの活栓を開き、注射筒のシリンジを交互に押し第1キット要素、第2キット要素、および第3キット要素を混合しエマルジョン化することにより、簡便に本発明のエマルジョン型製剤を調製することができる。また、第1+2キット要素と第3キット要素とを注射筒に各々充填し、前記の実開平5-7328号公報に記載の薬液混合用連結管により連結して当該製剤キットとした場合には、用時に上記の薬液混合用連結管を使用して高圧ホモジナイズ法により第1+2キット要素と第3キット要素とを混合しエマルジョン化することにより、簡便に本発明のエマルジョン型製剤を調製することができる。

【0014】本発明のエマルジョン型製剤、および本発明のキットから用時調製された製剤は、W/O (water in oil) 型エマルジョン、O/W (oil in water) 型エマルジョン、または両者が混在する形態のエマルジョンであり、これらのエマルジョンの平均粒子径は $180\text{ nm}\sim 1000\text{ }\mu\text{m}$ である。

【0015】本発明の製剤はエマルジョン型であるため

粒子径がコントロールしやすく、また安定性が高いため腫瘍組織内に均等に分散し、かつ長時間組織内に滞留して腫瘍局所に持続的で高い治療効果を与えることができる。さらに本発明の製剤は界面活性剤、乳化剤を含まないため、生体への安全性が高い。

【0016】本発明の製剤は調製が容易であり、簡便な操作で均質に調製することができる。このため、肝動注化学塞栓療法において用いる抗腫瘍剤として有利に使用することができる。特に本発明のキットは、肝動注化学塞栓療法を行う際に簡便な操作で本発明の製剤を提供することができるため、有用性が高い。

【0017】本発明の製剤は、優れた抗腫瘍作用を有し、良性腫瘍、悪性腫瘍、および前癌病変等の腫瘍、具体的には、例えば肝細胞癌、肺癌、大腸癌、胃癌、肺癌、白血病、乳癌、脳腫瘍等の治療に使用可能である。特に、肝細胞癌の治療において患者に肝動注化学塞栓療法を施す際に、本発明の製剤を肝動注することができる。

【0018】肝細胞癌の治療における肝動注化学塞栓療法の際に、本発明のキットから本発明の製剤を用時調製して肝動注する場合、別個にあるいは隔絶して保存された、例えば第1+2キット要素と第3キット要素とを混合して本発明の製剤を調製し、上記と同様に肝動注することができる。

【0019】従来肝細胞癌に適用されていた抗腫瘍薬以外の抗腫瘍薬についても、本発明のエマルジョン型製剤として製剤化し、例えば肝動注化学塞栓療法により肝細胞癌の治療に使用可能である。

【0020】本発明の製剤の投与量は、患者の疾患、症状、年齢、体重、投与方法等によって異なるが、例えば成人肝細胞癌患者に対して、肝動注化学塞栓療法の際に経カテーテル投与により動脈内に注入する場合、通常、1回(one shot)につき、含有される抗腫瘍薬力価に換算して20~60mg/Bodyを投与する。

【0021】

【実施例】以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0022】実施例1 本発明のエマルジョン型製剤の調製

塩酸ピラルビシン10mgをイオパミロン300(日本シエーリング株式会社)1mlに溶解させた。この薬液と、リピオドールウルトラフルイド(三井製薬工業株式会社)1mlを、それぞれ2本のディスボーザブルシリンジ(テルモシリンジ:テルモ)に充填し、三方活栓(MX433-1R、Medex)で接合した。次に、双方の注射筒のシリンジを50回(25往復)交互に押すことでエマルジョン化を行い(高圧ホモジナイズ法)、本発明の製剤を調製した。次に、リピオドールウルトラフルイドの量を2ml、3ml、4mlに変化さ

せ、上記と同様にしてそれぞれ本発明の製剤を調製した。

【0023】実施例2 本発明のキットの調製

塩酸ピラルビシン10mgをイオパミロン300(日本シエーリング株式会社)1mlに溶解させた。この薬液と、リピオドールウルトラフルイド(三井製薬工業株式会社)1mlを、それぞれ2本のディスボーザブルシリンジ(テルモシリンジ:テルモ)に充填し、三方活栓(MX433-1R、Medex)で接合し、本発明のキットとした。次に、リピオドールウルトラフルイドの量を2ml、3ml、4mlに変化させ、上記と同様にしてそれぞれ本発明のキットを製造した。

【0024】試験例1

本発明のエマルジョン型製剤の安定性試験

注射用塩酸ピラルビシン〔ピノルビン(注):メルシャン株式会社-日本化薬株式会社〕に、溶解液としてイオパミロン300(イオパミロン300)〔日本シエーリング株式会社〕を加えて完全に溶解させた。注射用塩酸ピラルビシンとイオパミロン300の割合は、注射用塩酸ピラルビシン10mgに対してイオパミロン300を1mlとした。この薬液1mlと、リピオドールウルトラフルイド(三井製薬工業株式会社)1mlを、ディスボーザブルシリンジ(ニプロシリンジ, 10ml, ロック付:ニプロ)でそれぞれとり、各々を三方活栓(テルフュージョン, R型, ロック付:テルモ)で接続した。その後、シリンジを交互に合計50回(往復25回)押すことによりエマルジョンを調製した。次に、イオパミロンとリピオドールウルトラフルイドの配合量を、イオパミロン-リピオドールウルトラフルイド:1ml-4ml、2ml-1ml、2ml-2mlに変化させて、上記と同様の方法でそれぞれエマルジョンを調製した。さらに、溶解液をイオパミロン370(イオパミロン370)〔日本シエーリング株式会社〕、オムニパーク300(OMN300)〔第一製薬株式会社〕、オムニパーク240(OMN240)〔第一製薬株式会社〕、オブチレイ320(OPT320)〔山之内製薬〕、オブチレイ240(OPT240)〔山之内製薬〕に変化させ、上記と同様の方法で、それぞれエマルジョンを調製した。これらの溶解液とリピオドールウルトラフルイドの配合量は、溶解液-リピオドールウルトラフルイド:1ml-1ml、1ml-4ml、2ml-1ml、2ml-2mlに変化させた。上記で得られた各エマルジョンについて、25℃において経時的に、肉眼で観察し、エマルジョンの状態を調べた。3時間後においても分離が認められなかったエマルジョンを「安定である(均一層)」とした。それらの結果を表1に示す。

【0025】試験例2

エマルジョンの型の判定

試験例1で得られた各エマルジョンについて、エマルジョンを水相(溶解液)に滴下したときに、エマルジョン

が丸くなればW/O型、水相に分散すればO/W型であるとした。詳細な確認は、色素を用いる方法、導電率を求める方法によった。その結果も表1に示す。

【0026】

【表1】

溶解液	溶解液1ml-リポドール 1ml ウルトラフルイド		溶解液1ml-リポドール 4ml ウルトラフルイド		溶解液2ml-リポドール 1ml ウルトラフルイド		溶解液2ml-リポドール 2ml ウルトラフルイド	
	エマルジョン型	安定性	エマルジョン型	安定性	エマルジョン型	安定性	エマルジョン型	安定性
IOP300	O/W	均一層	W/O	均一層	O/W	均一層	O/W	均一層
IOP370	O/W	均一層	W/O	均一層	O/W	均一層	O/W	均一層
OMN300	O/W	均一層	W/O	均一層	O/W	均一層	O/W	均一層
OMN240	O/W	均一層	W/O	均一層	O/W	均一層	O/W	均一層
OPT320	O/W	均一層	W/O	均一層	O/W	均一層	O/W	均一層
OPT240	O/W	均一層	W/O	均一層	O/W	均一層	O/W	均一層

安定性は、3時間後の安定性を示す。

【0027】光学顕微鏡下で観察した結果、光を透過する球体のみを形成していることが確認されたことによって、当該エマルジョンには不溶性の塩酸ピラルビシンが存在せず、完全にエマルジョン化されていることを確認した。また試験例1で得られたエマルジョンについて、塩酸ピラルビシンを溶解した非イオン性造影剤で40倍に希釈して試料とし、アマシャム製画像解析装置RAS-GN3000を用いて粒子径を測定した。その結果、イオパミロン300：リポドールウルトラフルイド＝1ml-1mlの場合、エマルジョンの粒子径は0.64μmであり、オムニパーク300：リポドールウルトラフルイド＝1ml-1mlの場合は、0.68μmであった。24時間室温保存しても、これらの粒子径はほとんど変化しなかった。

【0028】試験例3

本発明のエマルジョン型製剤の安全性試験

(1) 試験物質

イオパミロン300（日本シエーリング株式会社）あるいはオムニパーク300（第一製薬株式会社）に塩酸ピラルビシンを溶解させ、この液とリポドールウルトラフルイド（三井製薬工業株式会社）を乳化させ、試験物質として用いた。塩酸ピラルビシンの最終濃度は5mg/mlとした。また、対照群には生理食塩液（大塚製薬株式会社）をそのまま用いた。

【0029】(2) 群構成

上記各造影剤とリポドールウルトラフルイドの混合比および群構成は以下に示した。

グループ1 生理食塩液

グループ2 イオパミロン300：リポドールウルトラフルイド＝1：1

グループ3 イオパミロン300：リポドールウルトラフルイド＝1：4

グループ4 オムニパーク300：リポドールウルトラフルイド＝1：1

【0030】(3) 実験動物

雄性Jcl：Wistar系ラット（日本クレア株式会社）を使用した。使用時の週齢は7週齢で、体重は224-249gであった。動物はブラケットケージCL-2315（日本クレア株式会社）に個別に収容し、固型飼料CE-2（日本配合飼料株式会社）および飲料水（水道水）を自由に摂取させた。

【0031】(4) 投与および採血

ネブタール腹腔内投与麻酔下で、被験物質0.2ml/匹をラットに肝動脈内投与し、3時間後、24時間後、3日後、および7日後に血液を採取した。採血は原則として尾静脈より行い、7日目のみエーテル麻酔下で頸静脈より採取した。なお、投与前にもあらかじめ採血し、0（pre）の試料とした。1回の採血量は約0.5mlであったが、頸静脈より採血する際は約5mlであった。血液を遠心分離（3000rpm、10分）した後、得られた血清を測定に用いた。対照群には生理食塩液を投与した。

【0032】(5) 臨床検査

全自動分析装置（COBAS FARA）を用いて、GOT、GPT、LDH、ALP（レート法）および総ビリルビン量（安定化ジアゾ法）の測定を行った。各測定に用いた試薬キットの名称およびメーカーを以下に示した。

GOT：オートパック・GOT opt（ベーリンガー・マンハイム社）

GPT:モノテスト a GPT (OPT) (ベーリンガー・マンハイム社)
 ALP:オートパック・ALP opt (ベーリンガー・マンハイム社)
 LDH:モノテスト LDH (ベーリンガー・マンハイム社)

総ビリルビン: T・BIL-T 試薬 (国際試薬)、総ビリルビン標準液 (和光純薬)

【0033】(6) 結果

上記の検査の結果を表2～6に示す。

【0034】

【表2】

GOT値 (mU/ml)

グループ	動物No.	0 (Pre)	3 時間後	24時間後	3 日後	7 日後
1	M 1	45	158	112	48	40
	M 3	54	181	301	39	44
2	M 21	66	529	321	41	34
	M 22	63	675	428	35	44
	M 23	52	617	305	64	54
3	M 32	79	204	121	46	36
	M 33	48	383	234	34	35
4	M 41	63	208	184	43	37
	M 43	62	211	217	35	41

【0035】

【表3】

GPT値 (mU/ml)

グループ	動物No.	0 (Pre)	3 時間後	24時間後	3 日後	7 日後
1	M 1	29	52	29	24	27
	M 3	52	62	124	49	30
2	M 21	40	441	186	47	24
	M 22	28	548	218	29	28
	M 23	41	480	154	30	31
3	M 32	31	71	43	31	22
	M 33	49	289	86	26	21
4	M 41	32	96	95	25	20
	M 43	30	84	78	39	30

【0036】

【表4】

A L P 値 (m U / m l)

グループ	動物No.	0 (Pre)	3 時間後	24時間後	3 日後	7 日後
1	M 1	625	441	421	394	431
	M 3	618	390	393	360	452
2	M 21	923	611	490	376	381
	M 22	798	545	449	481	511
	M 23	721	475	369	466	568
3	M 32	826	583	319	452	495
	M 33	712	551	423	386	452
4	M 41	900	494	424	506	483
	M 43	560	369	305	359	299

【 0 0 3 7 】

【 表 5 】

L D H 値 (m U / m l)

グループ	動物No.	0 (Pre)	3 時間後	24時間後	3 日後	7 日後
1	M 1	293	1884	1978	304	75
	M 3	767	953	766	352	168
2	M 21	894	6439	877	600	73
	M 22	938	6791	378	328	75
	M 23	325	7952	532	1352	87
3	M 32	1153	2499	319	332	56
	M 33	556	4191	489	352	54
4	M 41	1014	2323	466	467	71
	M 43	939	1695	532	261	104

【 0 0 3 8 】

【 表 6 】

総ビリルビン (mg/dl)

グループ	動物No.	0 (Pre)	3 時間後	24時間後	3 日後	7 日後
1	M 1	0.10	0.04	0.04	0.03	0.08
	M 3	0.05	0.05	0.08	0.07	0.06
2	M 21	0.06	0.08	0.11	0.06	0.05
	M 22	0.06	0.05	0.08	0.07	0.09
	M 23	0.07	0.04	0.09	0.05	0.08
3	M 32	0.06	0.06	0.07	0.08	0.06
	M 33	0.05	0.05	0.08	0.07	0.06
4	M 41	0.08	0.07	0.08	0.07	0.07
	M 43	0.06	0.05	0.07	0.06	0.08

【0039】1) GOT、GPT

生理食塩液および被験物質投与後、いずれも一過性に上昇し、各投与群とも投与3時間から3日後に最高値を示し、投与7日後にはpre値と同等のレベルにまで回復した。

2) ALP

各投与群とも投与による明らかな影響は認められなかった。

3) LDH

各群とも投与後一過性の上昇を示し、投与3時間から3日後に最高値を示し、7日後には最低となった。生理食塩液投与群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

4) 総ビリルビン

各時点での測定値には投与の影響は見られなかった。以上の結果から、本発明のエマルジョン型製剤の安全性に問題がないことが確認された。

【0040】試験例4

本発明のエマルジョン型製剤の放出試験

薬剤の効果を持続させるためには、周囲組織に徐放的に拡散しなければならない。そこでエマルジョンからの水溶性抗腫瘍薬の溶出性について調べるために、本発明のエマルジョン型製剤について塩酸ピラルビシン放出試験を行った。その方法を以下に詳述する。注射用塩酸ピラルビシン10mgにイオパミロン300 (IOP300) 1mlを加えて完全に溶解させた。得られた溶液を、リピオドールウルトラフルイド4mlと乳化させ、実施例1と同様にして本発明のエマルジョン型製剤を調製した。試験管に上記のエマルジョン型製剤3mlを入

れ、その上に生理食塩水3mlを重ねし25℃で静置した。上層を経時的にHPLC法で定量し、塩酸ピラルビシンの溶出率(%)を求めた。その結果を図1に示す。塩酸ピラルビシンの定量は、日抗基(1993)の「塩酸ピラルビシン—力価試験(液体クロマトグラフ法)」に準じて行った。カラムはYMC-Pack ODS A-312 (ワイ・エム・シー)を用い、カラム温度は35℃とした。検出器は紫外可視分光光度計検出器を用い、測定波長は495nmとした。図1に示したように、本発明のエマルジョン型製剤では時間が経過しても溶出率の増加はほとんどなく、徐放性を示した。

【0041】試験例5

水溶性抗腫瘍薬の安定性試験

抗腫瘍剤がその効果を発揮するためには、抗腫瘍剤が目的部位、即ち腫瘍組織に到達するまで安定でなければならない。水溶性抗腫瘍薬の大部分は水相中に存在しており、水相として用いる非イオン性造影剤中での水溶性抗腫瘍薬の安定性は、エマルジョン中における水溶性抗腫瘍薬の安定性に影響を及ぼす。そこで水溶性抗腫瘍薬の非イオン性造影剤中での安定性について検討した。その方法を以下に詳述する。塩酸ピラルビシンを2mlの溶解液で溶かし、25℃で静置した。経時的にHPLC法で定量し、塩酸ピラルビシン残存率(%)および塩酸ピラルビシンの分解物であるドキソルビシンの含量(%)を求めた。溶解液としては、イオパミロン300 (IOP300)、イオパミロン370 (IOP370)、オムニパーク300 (OMN300)、オムニパーク240 (OMN240)、オブチレイ320 (OPT320)、オブチレイ240 (OPT240)を用いた。塩

酸ピラルビシン、ドキソルビシンの定量は、日抗基(1993)の「塩酸ピラルビシン-力価試験(液体クロマトグラフ法)」に準じて行った。カラムはYMC-Pack ODS A-312(ワイ・エム・シー)を用い、カラム温度は35℃とした。検出器は紫外可視分光光度計検出器を用い、測定波長は495nmとした。得られた塩酸ピラルビシン残存率(%)を図2に、ドキソルビシン含量(%)を図3に示した。塩酸ピラルビシン残存率は24時間後においてすべての溶解液(非イオン性造影剤)で94%以上を維持していた。このことから、非イオン性造影剤中において水溶性抗腫瘍薬が安定であることが示された。

【0042】

【発明の効果】本発明の製剤は優れた抗腫瘍作用を有するため、各種の腫瘍の治療、特に肝細胞癌の治療における肝動注化学塞栓療法に使用することができる。本発明の製剤はエマルジョン型であるため腫瘍組織内に均等に分散し、かつ長時間組織内に滞留して腫瘍局所に持続的で均質な治療効果を与えることができる。しかも粒子径がコントロールしやすく安定性が高い。また、本発明の製剤は簡便な操作で均質に調製することができる。この

ため肝動注化学塞栓療法を行う際に用いる抗腫瘍剤として有利に使用することができる。特に本発明のキットは、迅速かつ簡便な操作で本発明の製剤を調製することができるため、肝動注化学塞栓療法を行う際の有用性が高い。また当該製剤は界面活性剤、乳化剤を含まないため、生体への安全性が高い。しかも、本発明のエマルジョン型製剤は、選択的腫瘍集積性を有し、且つ非イオン性造影剤および油性造影剤を含有するので、腫瘍患部に集積した該エマルジョン型製剤を造影することによって腫瘍の診断が可能であり、また造影によって腫瘍治療の状況を確認することが可能である。

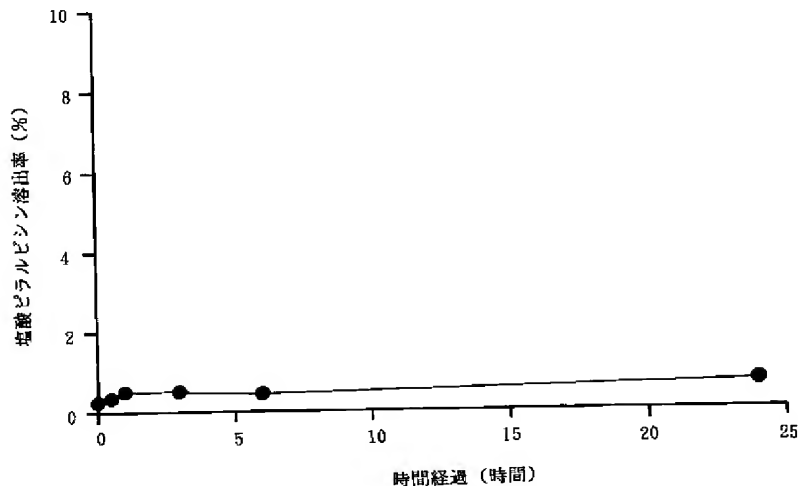
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のエマルジョン型製剤からの塩酸ピラルビシンの溶出率の経時的な変化を示す図である。

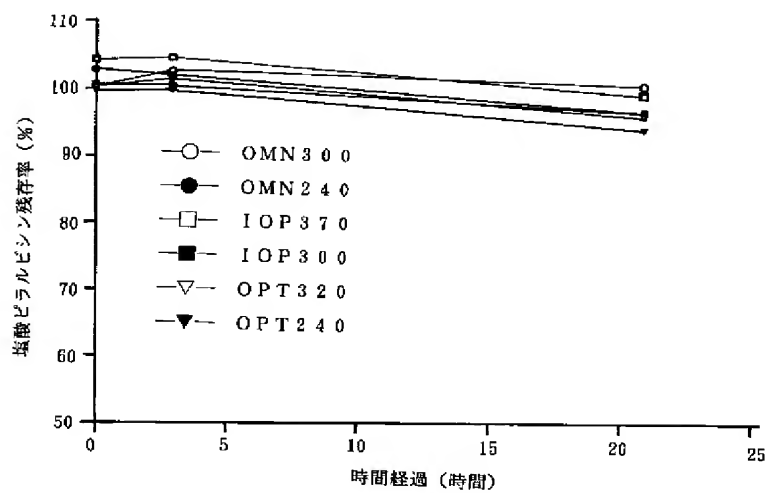
【図2】塩酸ピラルビシンを溶解した非イオン性造影剤における塩酸ピラルビシン残存率(%)の経時的変化を示す図である。

【図3】塩酸ピラルビシンを溶解した非イオン性造影剤におけるドキソルビシン含量(%)の経時的変化を示す図である。

【図1】



【図2】



【図3】

